

Exploring the roles of the Moco-containing mitochondrial ARC enzymes in lipid metabolism



Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Malin Hannah Eh
im Jahr 2026

Abstract

All mammalian genomes encode two mitochondrial amidoxime reducing component (mARC) proteins: mARC1 and mARC2. Both of them are molybdenum cofactor-containing enzymes that can reduce *N*-hydroxylated prodrugs. A single nucleotide polymorphism in *MTARC1* leading to p.A165T protects against metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. How mARC proteins impact lipid metabolism and the differences between the two mARC proteins is poorly understood. In this study we investigated both mARC enzymes in parallel in a human kidney cell line. This revealed distinct interactors and subcellular localizations with both enzymes at the outer mitochondrial membrane but mARC1 more specifically at mitochondria endoplasmic reticulum contact sites. The loss of *MTARC1* or *MTARC2* led to a unique phenotype. In *MTARC1* knockout cells triacylglycerol and ceramide accumulated while in *MTARC2* knockout cells the lysophosphatidic acid, phosphatidic acid and diacylglycerol axis was depleted. This suggests that mARC1 and mARC2 have non-redundant roles in lipid metabolism. As ceramides and diacylglycerol are both signalling lipids this presents interesting possibilities for how it may modulate metabolism. In both cases mitochondrial morphology was altered, and the cells proliferated slower indicating the impact on energy metabolism. Both enzymes could bind lipids with free phosphate groups, although the physiological impact of this is unclear, the prospect of a redox reaction at a lipid is intriguing.

Zusammenfassung

Alle Säugetiergenome exprimieren zwei mitochondriale Amidoxim-reduzierende Komponente (mARC)-Proteine: mARC1 und mARC2. Beide sind Molybdän-Cofaktor-haltige Enzyme, die N-hydroxylierte Prodrugs reduzieren können. Ein einzelner Nukleotidpolymorphismus in *MTARC1*, der zu p.A165T führt, schützt vor metabolischer Dysfunktion-assoziiierter steatotischer Lebererkrankung. Wie mARC-Proteine den Lipidstoffwechsel beeinflussen und welche Unterschiede zwischen den beiden mARC-Proteinen bestehen, ist noch nicht verstanden. In dieser Studie untersuchten wir beide mARC-Enzyme parallel in einer menschlichen Nierenzelllinie. Dabei zeigten sich unterschiedliche Interaktoren und subzelluläre Lokalisierungen, wobei beide Enzyme an der äußeren Mitochondrienmembran zu finden waren, mARC1 jedoch spezifischer an den Kontaktstellen zwischen Mitochondrien und endoplasmatischem Retikulum. Der Verlust von *MTARC1* oder *MTARC2* führte zu spezifischen Phänotypen für jeden Enzymverlust. In *MTARC1-Knockout*-Zellen sammelten sich Triglyceride und Ceramide an, während in *MTARC2-Knockout*-Zellen die biosynthetische Achse aus Lysophosphatidsäure, Phosphatidsäure und Diacylglycerid verringert war. Dies deutet darauf hin, dass mARC1 und mARC2 nicht redundante Funktionen im Fett- und/oder Lipidstoffwechsel spielen. Da Ceramide und Diacylglyceride beide Signallipide sind, ergeben sich daraus interessante Möglichkeiten, wie mARC1 und mARC2 den Stoffwechsel modulieren könnten. In beiden Fällen war die Morphologie der Mitochondrien verändert, und die Zellen vermehrten sich langsamer, was auf einen Einfluss auf den Energiestoffwechsel hindeutet. Beide Enzyme konnten Lipide mit freien Phosphatgruppen binden. Obwohl die physiologischen Auswirkungen dieser Bindung unklar sind, wäre eine Redoxreaktion an einem Lipid vorstellbar.